

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
(Leiter: Prof. Dr. R. Frey)

DIE EIGNUNG VON PLASTIKBEHÄLTERN
FÜR INFUSIONSLSÖSUNGEN: EINE LITERATURSTUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
DIETMAR SCHULER-SCHMIDT
aus Völklingen

Mainz 1979

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
(Leiter: Prof. Dr. R. Frey)

DIE EIGNUNG VON PLASTIKBEHÄLTERN
FÜR INFUSIONSLÖSUNGEN: EINE LITERATURSTUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
DIETMAR SCHULER-SCHMIDT
aus Völklingen

Mainz 1979



Dekan: Professor Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. R. Frey

2. Gutachter: Professor Dr. E. Muscholl

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1979

**Meinem Onkel
Dr. Friedrich Schmidt
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung
- 1.1. Fragestellung
- 2. Definition und Beschreibung
verschiedenen Behältermaterials
- 2.1. Glas
- 2.2. Thermoplastische Kunststoffe
- 2.2.1. Polyäthylen
- 2.2.2. Polypropylen
- 2.2.3. Polyvinylchlorid
- 3. Offizielle Vorschriften für die
Auswahl und Prüfung von Kunststoffen
- 4. Spezielle Untersuchungen
verschiedener Kunststoffe
- 4.1. Chemische Untersuchungen
- 4.1.1. Prüfung auf aus Kunststoffen
herauslösbare Weichmacher
- 4.1.1.1. Ätherische Extrakte
- 4.1.1.2. PVC-verpackte Dextranlösung
- 4.1.1.3. PVC-verpacktes Blut
- 4.1.2. pH-Wert-Änderung
- 4.1.2.1. Wäßrige Extrakte aus Kunststofffolien
- 4.1.2.2. Handelsübliche Infusionslösungen bei
Langzeitlagerung bei Raumtemperatur
- 4.1.2.3. Handelsübliche Infusionslösungen bei
Langzeitlagerung unter verschiedenen
klimatischen Bedingungen
- 4.1.2.4. Verschiedene Flüssigkeiten bei
unterschiedlichen Temperaturen
- 4.1.3. Organische Bestandteile in wäßrigen
Extrakten aus Kunststofffolien
- 4.1.4. Anorganische Bestandteile in Kunst-
stofffolien
- 4.1.5. Schwermetalle in wäßrigen Extrakten
aus Kunststofffolien
- 4.1.6. Zinn in wäßrigen Extrakten aus
Kunststofffolien

- 4.2. Physikalische Untersuchungen
- 4.2.1. Wasserdampfdurchlässigkeit von Kunststoffolien
- 4.2.1.1. Änderung der Konzentration von Infusionslösungen
- 4.2.1.2. Wasserdampfverlust von Infusionslösungen durch Lagerung
- 4.2.2. Absorptionsverhalten von wäßrigen Eluaten im UV-Licht
- 4.2.3. Farbänderungen der Infusionslösungen
- 4.2.3.1. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur
- 4.2.3.2. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen
- 4.2.4. Viskosität von handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen
- 5. Diskussion
- 6. Zusammenfassung
- 7. Tabellen
- 8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die ältesten Werkstoffe zur Herstellung von Gefäßen waren Holz und Stein, und bis zur Entwicklung der Töpferkunst blieben sie die einzigen Materialien, aus denen Behälter geformt wurden. Die Verschlüsse waren aus geflochtenem Gras oder aus ölgetränktem Hanf angefertigt.

Später, als der Kork aus Afrika eingeliefert wurde, ersetzte dieser die in mühsamer Handarbeit angefertigten Verschlüsse.

Die Behälter selbst wurden erst durch Glas und Porzellan, später Papierwaren und wenige Metalle wesentlich verbessert. Bis in die jüngste Zeit beherrschten diese nun schon klassisch zu nennenden Materialien das Feld der Verpackungsmittel, wenn sie auch - besonders unter dem Einfluß neuer Bearbeitungstechniken - in ihrem Erscheinungsbild differenzierter wurden. Glas gilt auch heute noch als der universell formbare Werkstoff. Mit der Entwicklung der modernen Kunststoffchemie kam eine Vielzahl neuer Produkte hinzu, die innerhalb weniger Jahre in der Pharmazie, Lebensmittelindustrie und Kosmetik die herkömmlichen Behältermaterialien zu einem großen Teil ersetzten oder ganz verdrängten.

Hervorspringend sind zunächst die Vorteile der Kunststoffbehälter gegenüber der bislang verwendeten Glasflasche und ihrem Vorläufer, der Glasampulle. In erster Linie äußert sich dies in dem chemisch neutralen Verhalten der Kunststoffe, ihrem geringen spezifischen Gewicht, ihrer Bruchstabilität und nicht zuletzt in der Ersparnis der Gummistopfenverschlüsse, die auch heute noch bei Verwendung von Infusionsflaschen aus Glas trotz millionenfacher Verwendung für die Hersteller von Blutersatz und kreislaufauffüllenden Mitteln ein erhebliches Problem darstellen. Darüber hinaus ist der Kunststoffbehälter, speziell der Plastikbeutel, leicht verformbar. Ein spezielles Druckinfusionsgerät bei letzterem erlaubt die Überdruckinfusion im geschlossenen System ohne das Risiko der Luftembolie. Auch kann der Inhalt des Beutels durch den Körpereigendruck des Patienten in den Kreislauf gelangen. Dies kommt besonders der Notfallmedizin zugute (22,32). Die Gefahren und Unsicherheiten wiederholter Verwendung von Glasflaschen, die in Krankenhausapotheken gelegentlich üblich ist, werden ebenfalls durch diese Einwegverpackungsform vermieden. Die Beseitigung leerer Glasbehältnisse bereitet oft erhebliche Schwierigkeiten. Auch in diesem Punkt haben die Kunststoffbehältnisse einen Vorteil, da sie fast rückstandslos verbrannt werden können.

Aufgrund dieser Vorteile konstruierten verschiedene Firmen der pharmazeutischen Industrie Kunststoffbehälter zur Aufnahme von Infusionslösungen. Die Behälter dienen der Aufbewahrung und dem Schutz des Füllgutes vor äußeren Einflüssen wie Luft, Temperatur, Feuchtigkeit und Licht. Durch die komplexe, meist nicht bekannte und sich ändernde Zusammensetzung der Kunststoffe lassen sich besonders während längerer Lagerung Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Behältermaterial nicht ausschließen.

1.1. Fragestellung

Neben den biologischen sind vor allem die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Stoffe für die Eignung als Behältermaterialien von Bedeutung. Anhand in der Literatur, jedoch in zahlreichen Fachzeitschriften verstreuten Untersuchungsergebnissen soll in der vorliegenden Arbeit geklärt werden, ob bei Berücksichtigung der chemischen und physikalischen Materialeigenschaften die Glasflasche heute durch Kunststoffbehältnisse ersetzt werden kann.

2. Definition und Beschreibung verschiedenen Behältermaterials

2.1. Glas

Glas wird durch Zusammenschmelzen von Soda, Kalkstein und Quarz gewonnen und stellt eine unterkühlte Schmelze dar, die aus einem Gitter von SiO_4 - Tetraedern besteht, in dessen Zwischenräumen Na- und Ca-Ionen eingelagert sind. Das normale Natronkalkglas besteht aus etwa 75 % SiO_2 , 15 % Na_2O und 10 % CaO (39). Zur Herstellung von Infusionsbehältnissen ist das Natronkalkglas nicht zu verwenden, da es gegen Wasser und wäßrige Lösungen nur eine geringe Resistenz aufweist. Es gibt Na-Ionen an das Wasser ab und nimmt H-Ionen des Wassers auf. Die Alkaliionen bedingen eine alkalische Reaktion des Wassers und verursachen einen Bruch des Siliziumskeletts an der Oberfläche des Glases, so daß nun neue Glasschichten dem Angriff der wäßrigen Lösung ausgesetzt werden. Glas fungiert somit als Ionenaustauscher. Die Oberflächenresistenz des Natronkalkglases läßt sich jedoch durch Änderung der prozentualen Zusammensetzung des Glases günstig beeinflussen, wobei die Anteile an Alkalioxiden wesentlich zugunsten von

Zuschlägen an Borsäure, Aluminiumoxid, Zinkoxid sowie weiteren Bestandteilen in meist geringeren Prozentsätzen verringert werden (39). Man erhält auf diese Weise die chemisch und thermisch widerstandsfähigen Borsilikatgläser, die als Jenaer- oder Pyrexglas im Handel und zur Aufnahme von Injektions- und Infusionslösungen geeignet sind. Auch hier ist ein Ionenaustausch nicht völlig zu unterbinden, doch werden beim mehrmaligen Spülen mit Wasser zunächst Na-Ionen vom Glas abgegeben, und damit wird die Oberfläche des Glases allmählich sauer. Auf diese Weise kommt bei Qualitätsgläsern ein weiterer Auslaugeprozeß allmählich zum Stillstand (39). Infolge der Alkaliabgabe resultiert eine pH-Verschiebung, die physikalische und chemische Veränderungen in der Lösung hervorrufen kann, wodurch die Stabilität flüssiger Arzneizubereitungen beeinträchtigt werden kann (31).

Die hydrolytische Resistenz von Gläsern läßt sich durch Oberflächenbehandlung wesentlich verbessern (39). Derartige Maßnahmen sollten besonders bei Glasbehältern zur Aufnahme von Lösungen für die parenterale Therapie zur Durchführung kommen. Die Alkaliabgabe ist durch Ausschwefeln

der Gläser mit Schwefeldioxid oder Behandlung mit Wasserdampf bei hohen Temperaturen stark zu reduzieren. Eine weitere Möglichkeit ist die Silikonisierung der Gläser. Diese Silikonüberzüge vermindern zwar die Alkaliabgabe, doch wird ihre Zweckmäßigkeit im Hinblick auf eine Erhöhung der Resistenz unterschiedlich beurteilt (39).

Die Alkaliabgabe aus Gläsern läßt sich nach verschiedenen Verfahren erfassen. Vor allem werden hierzu zwei Methoden eingesetzt: die Glaspulvermethode (Grießmethode) und die Oberflächenmethode.

Bei der Glaspulvermethode wird das Glas gepulvert, mit Wasser geschlämmt und nach Zusatz eines Indikators mit einer bestimmten Menge 0,01 n Salzsäure behandelt. Schwierig ist bei dieser Methode, ein Pulver gleicher Korngröße herzustellen. Die thermische Belastung, der das Glas bei der Sterilisation unterliegt, ist hier nicht berücksichtigt.

Die Oberflächenmethode stellt eine Grenzwertbestimmung dar und trägt den Gegebenheiten der Praxis stärker Rechnung. Hier werden Glasbehälter mit CO_2 -freiem Wasser gefüllt, das eine entsprechende Menge an 0,01 n Salzsäure und einen Indikator enthält. Nach einer Sterilisation darf kein Farbumschlag aufgetreten sein. Weitere Möglichkeiten der Prüfung auf Alkaliabgabe sind:

titrimetrische Bestimmung der Auslaugflüssigkeit oder Leitfähigkeitsmessung. Das deutsche Arzneibuch (DAB 7) (7) unterteilt nach titrimetrischer Prüfung in die Resistenzgruppen A - D und legt folgende Richtlinien für die Verwendung von Glasgefäßen fest:

Resistenzgruppe A:	Ampullen mit alkaliempfindlichem Inhalt (z.B. Alkaloidsalze).
Resistenzgruppe B:	alle übrigen Ampullen, Injektions- und Infusionsflaschen, die mehrmals verwendet werden.
Resistenzgruppe C:	Injektions- und Infusionsflaschen, die nur einmal verwendet werden.
Resistenzgruppe D:	alle übrigen Arzneiflaschen

Nach der Oberflächenmethode läßt die Pharmacopoea Danica 1963 Glasbehälter für Injektions- und Infusionslösungen prüfen, während alle anderen Glassorten nach der Glaspulvermethode untersucht werden. Beide Methoden gibt die Pharmacopée Française VIII (32) zur Alkalibestimmung von hochresistentem Borsilikatglas an. Für oberflächenbehandeltes Sodakalkglas ist nur die Oberflächenmethode vorgeschrieben.

Die weitaus genauesten und aufwendigsten Prüfungsverfahren zur Feststellung der hydrolytischen Resistenz von Glas führt die United States Pharmacopoeia XVII (30) auf.

Je nach Glaszusammensetzung und Prüfungsergebnis teilt sie die Glassorten in vier Klassen ein. So unterscheidet die U.S.P. XVII (30) zwischen hochresistentem Borosilikatglas des Typ I, dem Sodakalkglas des Typ III und dem NP Allzweckglas einerseits, die alle nach der Glaspulvermethode untersucht werden und dem oberflächenbehandelten Sodakalkglas des Typ II andererseits, dessen Alkaliabgabe nach der Oberflächenmethode bestimmt wird. Nach COOPER (11) sollte Typ I für destilliertes Wasser und vorzugsweise für ungepufferte Lösungen verwandt werden; Typ II ist geeignet für Lösungen, deren pH-Wert während der Lagerungszeit unter 7,0 bleibt. Alkalische Lösungen zur parenteralen

Verabreichung sollten weder in Glas des Typ II noch III gelagert werden. Schließlich sind Typ IV und NP-Glas als Behälter von nicht parenteral zu verabreichenden Lösungen bestimmt.

Ein Vergleich der einzelnen Arzneibuchvorschriften zur Bestimmung der hydrolytischen Resistenz des Glases zeigt eine Vielzahl von Variationen beider Prüfungsmethoden, wodurch eine einheitliche Bewertung der Ergebnisse ausgeschlossen ist.

2.2. Thermoplastische Kunststoffe

Der Fachnormenausschuß für Kunststoffe (12) definiert den Begriff "Kunststoffe" als Materialien, deren wesentliche Bestandteile aus hochmolekularen organischen Verbindungen bestehen, die synthetisch oder durch Umwandlung von Naturprodukten hergestellt werden.

Häufig werden Plaste als Kunststoffe bezeichnet, obwohl sie nur ein Teilgebiet der Kunststoffe umfassen. Kunststoffe werden in anorganische und organische eingeteilt. Die Plaste gehören zu den organischen Kunststoffen. Es werden Thermoplaste

(z.B. Polyäthylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid) und Duroplaste (z.B. Phenol-, Polyesterharze) unterschieden. Thermoplaste werden durch Erwärmen plastisch und können in diesem Zustand in die gewünschte Gestalt gebracht werden. Beim Abkühlen erstarrt der Werkstoff und ist dann formstabil. Bei den Duroplasten werden unvernetzte Vorprodukte in beheizten Formen einem Druck ausgesetzt, wobei infolge chemischer Reaktionen eine Vernetzung und damit eine Härtung erfolgt und sie die endgültige Form erhalten. Besprochen werden sollen hier jedoch nur die Thermoplaste, die nach AUTIAN (1) vor allem als pharmazeutisches Verpackungsmaterial in Betracht kommen.

Die Ausgangsbasis für die Herstellung von Kunststoffen bilden teils in der Natur verbreitet vorkommende hochpolymere Stoffe (Eiweiß, Cellulose), teils einfache, monomere Verbindungen (Äthylen, Vinylchlorid etc.). Während die Naturstoffe lediglich zweckentsprechend umgewandelt werden, um gewisse Eigenschaften zu erzielen, müssen die vollsynthetischen hochpolymeren Produkte aus monomeren Verbindungen völlig neu aufgebaut werden. Die Synthese erfolgt je nach Art der Ausgangsstoffe durch Polymerisation, Polyaddition und Polykondensation. Bei der Polymerisation lagern sich die monomeren ungesättigten Ausgangsverbindungen

meist unter Auflösung von Doppel- oder Dreifachbindungen ohne Abspaltung eines monomeren Reaktionsproduktes zu polymeren Molekülen zusammen. Dieser Vorgang stellt eine Kettenreaktion dar, die so lange abläuft, wie an den Enden reaktionsfähige Gruppen vorhanden sind. Bei Verwendung mehrfach ungesättigter Ausgangssubstanzen können auch Kettenverzweigungen auftreten. Polymerisationsprodukte sind z.B. Polyäthylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid (39).

Durch Polyaddition entstehen u.a. Polyurethane und Epoxidharze. Bei diesem Herstellungsprozeß lagern sich niedermolekulare, polyfunktionelle Verbindungen unter Umlagerung bestimmter Molekülbestandteile zu Makromolekülen zusammen. Niedermolekulare Reaktionsprodukte werden abgespalten. Die Reaktion verläuft so lange, bis ein Additionspartner aufgebraucht ist (14).

Bei der Polykondensation erfolgt die Verknüpfung zweier monomerer Moleküle stets unter Austritt eines niedermolekularen Reaktionsproduktes (z.B. HCl , NaCl , NH_3 , H_2O).

Es entstehen stufenweise Zwischenprodukte, die sowohl isolierbar als auch weiter kondensationsfähig sind. Mit fortschreitender Reaktionsdauer

nimmt der Kondensationsgrad der Verbindung zu. Vertreter der Polykondensate sind z.B. Phenoplaste, Aminoplaste, Polyester, Polyamide. Polymerisation und Polykondensation unterscheiden sich dadurch, daß beim Fortschreiten der erstgenannten Reaktion die Anzahl der Makromoleküle zunimmt, während bei der Polykondensation der Polymerisationsgrad der einzelnen Moleküle wächst (14).

Die auf diese Weise synthetisch gewonnenen, hochpolymeren Stoffe besitzen im Gegensatz zu mono- bzw. oligomolekularen Verbindungen oder zahlreichen makromolekularen Naturstoffen kein fixes Molekulargewicht. Sie bestehen vielmehr aus einem Gemisch unterschiedlich großer Moleküle; man spricht daher von Polymolekularität und beschreibt das Molekulargewicht als Mittelwert einer statistischen Verteilung, dessen Größenordnung nach STAUDINGER (37) zwischen 10.000 und mehreren Millionen variieren kann. Aufgebaut werden die Makromoleküle aus den Grundmolekülen der Monomeren, die je nach Anzahl ihrer reaktionsfähigen "funktionellen" Gruppen lineare, verzweigte oder vernetzte Makromoleküle entstehen lassen können.

Die verschiedenen Eigenschaften des Kunststoffes erreicht man durch richtige Wahl der monomeren Ausgangsstoffe und durch geeignete Steuerung der

Synthese. Dazu werden diverse Verarbeitungshilfsstoffe, wie z.B. Katalysatoren, Emulgatoren, Schutzkolloide, Füllungsmittel, Polymerisationsregler und Vernetzungsmittel verwendet. Je nach Herstellungsbedingungen können im auspolymerisierten Rohstoff Reste oder Umwandlungsprodukte dieser Hilfsstoffe oder monomerer Ausgangsstoffe vorliegen. Wie WILDBRETT (38) feststellt, sind gegenüber diesen Resten jene Zusätze zahlen- und mengenmäßig viel bedeutsamer, die bei der Weiterverarbeitung dem Rohmaterial zugesetzt werden müssen.

In den meisten Fällen lassen die synthetisierten makromolekularen Stoffe eine direkte Verarbeitung zu Fertigerzeugnissen nicht oder nur in beschränktem Maße zu. Die gewünschten Eigenschaften, z.B. Elastizität, Plastizität, Härte, Farbe oder Stabilität können aber durch einen Zusatz bestimmter Substanzen in gezielter Weise modifiziert werden. Solche Zusatzstoffe sind: Weichmacher, Härter, Füllstoffe, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Gleitmittel, UV-Absorber, antistatische und antimikrobielle Substanzen (3,4,24).

2.2.1. Polyäthylen

Je nach dem Herstellungsverfahren unterscheidet man Hochdruck- und Niederdruckpolyäthylen. Die nach dem Hochdruckverfahren (bei ca. 1200 atü und 200° C) hergestellten Polymerisate bestehen aus gesättigten, methylverzweigten Paraffinen. Sie zeichnen sich durch hohe Elastizität und Biegsamkeit aus und sind meist ohne Zusatz von Weichmachern in der Wärme verformbar. Das Hochdruckpolyäthylen wird auch als Weichpolyäthylen bezeichnet.

Die Niederdruckpolymerisationsverfahren (bei Normaldruck) führen zu linearen Ketten mit 3 - 5 bzw. 1 - 2 Verzweigungen je 1000 Kohlenstoffatome. Das Niederdruck- oder Hartpolyäthylen besitzt größere Härte und Thermostabilität als das Weichpolyäthylen.

Die chemische Zusammensetzung und die atomaren Bindungen sind weiterhin maßgebend für ihr Verhalten gegenüber Chemikalien, elektrischen und optischen Einflüssen sowie gegen Witterungseinflüsse. An den Verzweigungspunkten in linearen Polyolefinketten befinden sich sog. Schwachstellen der Kette (tertiäre C-Atome), die gegen Alterung empfindlich sind. Die Molekülketten des Polyäthylen können sich beim Übergang von der Schmelze zum festen Zustand zu kristallinen Bereichen ordnen.

Der Kristallinitätsgrad ist um so größer, je mehr Ketten sich einander nähern können, d. h. je geringer der Verzweigungsgrad ist. Kristalline Bereiche verursachen eine Erhöhung der Dichte gegenüber dem amorphen Anteil.

Artikel aus Polyäthylen sind leicht, fest, steif, zäh, unzerbrechlich und gegen kochendes Wasser, wenn auch nicht in allen Fällen, beständig. Sehr hochmolekulares Polyäthylen zeichnet sich durch unübertreffliche Schlagzähigkeit auch bei tiefen Temperaturen aus.

2.2.2. Polypropylen

Polypropylen bietet bei der Polymerisation die Möglichkeit verschiedener sterischer Anordnung der Methylgruppe. Daraus ergeben sich Produkte mit unterschiedlichen Eigenschaften. Unter Verwendung stereospezifischer Katalysatoren entsteht das isotaktische Polypropylen mit symmetrischem Aufbau und hohem Kristallinitätsgrad. Alle Methylgruppen befinden sich geordnet auf der gleichen Seite der Kohlenstoffskelette. Beim syndiotaktischen Polypropylen liegen die Methylgruppen in regelmäßiger Folge abwechselnd auf verschiedenen Seiten der

Kohlenstoffskelette, während sie beim ataktischen Polypropylen regellos angeordnet sind (33). Polypropylen ist weitgehend kristallin aufgebaut und zeigt deshalb eine ausgezeichnete Thermostabilität. Mit $0,910 \text{ g/cm}^3$ hat dieser Kunststoff die niedrigste Dichte der Polyolefine. Es zeichnet sich durch Festigkeit, Härte, Steifigkeit und Formbeständigkeit in der Wärme aus. Der Nachteil einer Versprödung bei 0°C läßt sich durch eine geeignete Kopolymerisation von Propylen mit Äthylen beseitigen. Pharmazeutische Verwendung findet Polypropylen als Behältermaterial.

2.2.3. Polyvinylchlorid (PVC)

Aus Vinylchlorid, das unter Normalbedingungen gasförmig ist, wird Polyvinylchlorid polymerisiert. Der Polymerisation bei tiefen Temperaturen (unter 0°C) kommt steigende Bedeutung zu, weil man Polymerisate mit regelmäßiger sterischer Anordnung erhält. Das Tieftemperatur-PVC hat außerdem einen höheren Erweichungspunkt und eine verbesserte Thermostabilität. Durch spezielle Führung der Polymerisation (Initiatorenkonzentration, Polymerisationstemperatur, Reglerzusatz) können das Molekulargewicht und die Kornstruktur des Produktes dem Verwendungszweck angepaßt werden. PVC ist hart,

steif und mäßig spröde. Beim Erhitzen unter Sauerstoff- und Lichteinwirkung spaltet PVC Chlorwasserstoff ab. Chlorwasserstoffakzeptoren oder Antioxidantien dienen als Stabilisatoren. Reines PVC besitzt eine ausgezeichnete Transparenz. Durch Einarbeitung von Weichmachern, die bis zu 60 % enthalten sein können, läßt sich PVC auf alle Weichheitsgrade bis zum gummiartigen Charakter einstellen.

3. Offizielle Vorschriften für die Auswahl und Prüfung von Kunststoffen

Aufgrund der Verschiedenheit der chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften der einzelnen Kunststoffe muß eine besonders kritische Einstellung gefordert werden. Die Grenzen der Verwendungsmöglichkeit von Kunststoffen zu Verpackungszwecken von Lebensmitteln wie auch Arzneimitteln, speziell parenteral zu verabreichenden, sind bereits in einigen Ländern erkannt worden. So verlangt man beispielsweise in Belgien, daß ein Kunststoffbehälter an das von ihm eingeschlossene Gut keinerlei Substanzen abgeben darf (9).

Die Bestimmungen der Food and Drug Administration in den USA (28) messen der Verpackung große Bedeutung zu. Unter anderem müssen vom Hersteller pharmazeutischer Produkte geeignete Vorkehrungen getroffen werden, die sicherstellen, daß der für das Arzneimittel vorgesehene Behälter nicht mit dem Inhalt reagiert, keine Stoffe an das Arzneimittel abgibt und keine Wirkstoffe absorbiert. Weiter soll der Behälter den Inhalt in geeigneter Weise vor äußeren Einflüssen schützen. Derartige Eignungsprüfungen von Kunststoffbehältern werden von der United States Pharmacopoeia VII (30) und der Pharmacopée Française VII (31) nur für die Verpackung parenteraler Präparate gefordert. Die Eidgenössische Pharmacopoe-Kommission (26) gibt Prüfungsvorschriften für alle Kunststoffbehälter, die zur Aufnahme wäßriger und äthanolischer Flüssigkeiten dienen, an.

In der Bundesrepublik existieren Empfehlungen des Kunststoffsfausschusses beim Bundesgesundheitsamt (29), wonach lediglich solche Kunststoffe für die Herstellung von Bedarfsgegenständen oder für die Verpackung von Lebensmitteln Verwendung finden dürfen, die die Voraussetzung erfüllen, daß keine gesundheitlich bedenklichen oder den Geruch oder den Geschmack beeinträchtigenden Stoffe aus den Verpackungsmaterialien

und Bedarfsgegenständen auf die Lebensmittel übergehen.

Der Deutsche Normenausschuß (DNA) (12) entwarf Prüfungsvorschriften für "Behälter aus Kunststoff und Geräte zur Abnahme, Aufbewahrung und Übertragung von Blut und Blutbestandteilen" (DIN 58 368) und für "Einmalspritzen aus Kunststoffen für medizinische Zwecke" (DIN 13099).

Eine gewisse Orientierung über Kunststoffverpackungen für Arzneimittel ist durch die Empfehlungen der "Kommission für die gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittelgesetzes" (29) möglich. Diese Richtlinien werden von Zeit zu Zeit im Bundesgesundheitsblatt des Bundesgesundheitsamtes veröffentlicht. Nur die Plastikmaterialien werden für die Verpackung von Lebensmitteln empfohlen, die als physiologisch unbedenklich anzusehen sind. Danach dürfen z.B. nur bestimmte Ausgangsstoffe zur Synthese verwendet werden. Nach der Herstellung und Aufarbeitung der Polymerisate dürfen im Fertigerzeugnis nur zugelassene Höchstmengen monomerer Ausgangsstoffe und bestimmter Fabrikationshilfsstoffe bzw. deren Reste oder Umwandlungsprodukte enthalten sein. Definierte Höchstmengen von Stabilisatoren und Gleitmitteln werden zur Weiterverarbeitung des Rohmaterials zugelassen. Die Fertigerzeugnisse

dürfen das Füllgut weder geruchlich noch geschmacklich beeinflussen. Alle Plastikbehälter für Arzneimittel sollten diesen Richtlinien entsprechen.

Die Industrie liefert heute im allgemeinen für die Herstellung von Arzneimittelbehältern nur solche vom Bundesgesundheitsamt empfohlenen Kunststoffmaterialien.

Infolge dieser Normen werden an die Kunststoffbehälter, die der Aufbewahrung von Blut und Infusionslösungen dienen, folgende Forderungen gestellt (5, 16, 21, 24):

- mechanischer Schutz
- gute Chemikalienresistenz
- geringe Durchlässigkeit für Wasserdampf, Gase und Aromastoffe
- Dichtigkeit gegen Fette und Öle
- Geruchs- und Geschmacksneutralität
- physiologische Unbedenklichkeit
- Verhinderung von Kontaminationen bzw. Erhaltung von Sterilität bzw. Asepsis
- Gewährleistung des Lichtschutzes
- exakt vordosierte Einzeldosierung, auch bei Flüssigkeiten
- Originalschutz bis zur letzten Dosis

4. Spezielle Untersuchungen verschiedener Kunststoffe

4.1. Chemische Untersuchungen

4.1.1. Prüfung auf aus Kunststoffen herauslösbare Weichmacher

Weichmacher dienen der Erzeugung der notwendigen Plastizität, Dehnbarkeit und Biegsamkeit der Kunststoffe. Hierzu zählen Glycerin, Glykol, höhere Alkohole, Ester von Dicarbonsäuren (Phthalsäure, Adipinsäure, Sebazinsäure), Polymerweichmacher (13, 27). Weichmacher gehen in der Regel keine chemische Bindung mit den Makromolekülen ein. Leicht aus den Plasten herauslösbare Weichmacher können die Migration anderer Hilfsstoffe wie Stabilisatoren, Füllstoffe, UV-Absorber oder Farbstoffe begünstigen. Sie können weiterhin die Permeabilität des Materials für Wasserdampf und Gase wesentlich beeinflussen.

4.1.1.1. Ätherische Extrakte

BRAUN und KÜMMELL(8,9) untersuchten ätherische Extrakte des wie folgt hergestellten wäßrigen Autoklavats:

gereinigte Behälterfolien wurden entsprechend

einer Gesamtoberfläche von 1250 cm^2 in bis zu 10 cm^2 große Stücke geschnitten. Die Stücke wurden in 500 ml Aqua bidestillata gegeben. Anschließend wurde 30 Minuten lang bei 120° C in gespanntem gesättigtem Wasserdampf sterilisiert. Die Prüfung auf Weichmacher wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Die ätherischen Extrakte des Autoklavats wurden unter Anwendung eines Gemisches von Benzol mit 5 % Äthylacetat als Laufmittel und Chromschwefelsäure als Detektionsmittel untersucht. Anschließendes Erhitzen auf 140° C führten zu guter Sichtbarkeit der Flecken (Tabelle 1a).

4.1.1.2. PVC-verpackte Dextranlösung

SEEMANN et al. (36) untersuchten 12 Plasmaersatzlösungen auf Dextranbasis von je 500 ml, die in einer beutelförmigen PVC-Klarsichtfolie verpackt und bei 120° C sterilisiert worden waren, auf ihren Gehalt an Di-2-äthylhexylphthalat (DEHP). 6 Lösungen hatten ein Jahr gelagert, die anderen 6 Lösungen hingegen 3 Monate.

Zur Anreicherung des DEHP wurden die Dextranlösungen mit Äther extrahiert und die ätherischen Lösungen eingeeengt. Die DEHP-Bestimmung erfolgte

gaschromatographisch unter folgenden Bedingungen:
Säule SE 30, Temp. 230° isotherm; Detektor FID;
Temp. 320° C; Injektortemp. 350° C; Trägergas N₂
(Tabelle 1b).

4.1.1.3. PVC-verpacktes Blut

JAEGER und RUBIN (17,18,19,20) untersuchten die Wanderung von DEHP in PVC-verpacktes Blut. Zur Analyse von DEHP wurden Blutproben lyophilisiert und später mit Chloroform-Methanol extrahiert. Der Extrakt wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und die wäßrige Phase ausgeschieden. Die Chloroform-Phase ist danach umfangreich mit Kieselsäure behandelt, filtriert und getrocknet worden. Der Rest, welcher in Methanol gelöst ist, wurde abgekühlt und bei 4° C zentrifugiert, das Methanol abgegossen und der Rest einer gaschromatographischen Prüfung unterzogen.

Die Wanderung von DEHP sowohl in Menschenblut als auch in Hundeblut wurde bestimmt. Gemessen wurde der DEHP-Gehalt von Menschenblut nach einer Lagerungszeit von 0, 8, 11, 14 und 21 Tagen (Tabelle 1c).

4.1.2. pH-Wert-Änderung

4.1.2.1. Wäßrige Extrakte aus Kunststoffolien

BRAUN und KÜMMELL(8,9) bestimmten den pH-Wert neun verschiedener, wäßriger, sterilisierter Folienextrakte. Dabei handelte es sich um fünf PVC-Extrakte, drei Polyäthylenextrakte und einen Polypropylenextrakt. Die Herstellung dieser Folienextrakte erfolgte wie bereits im Abschnitt 4.1.1.1. beschrieben. Die pH-Werte wurden mit Hilfe eines elektrischen pH-Meßgerätes GVI der Firma Kunze, Düsseldorf, bestimmt. Alle pH-Werte müssen gegenüber einem Blindwert von 5,5 betrachtet werden (Tabelle 2a).

Auch GJERLØFF et al. (15) arbeiteten bei der Bestimmung des pH-Wertes mit Folienextrakten. Diese Extrakte wurden wie folgt hergestellt: 300 cm^2 Plastikmaterial wurde in ca. 3 cm^2 große Stücke geschnitten, in 100 ml Wasser gewaschen und danach in 200 ml Wasser einer 500 ml großen, verschlossenen Flasche gegeben. Das Ganze wurde jetzt während 30 Minuten bei 110°C mit gespanntem gesättigtem Dampf sterilisiert. Die Meßung des pH-Wertes erfolgte mittels einer

Glaselektrode in einer Mischung von 20 ml Eluat und 1 ml 0,1 % NaCl-Lösung. Tabelle 2b zeigt die Differenz des so bestimmten pH-Wertes zum Blindwert.

4.1.2.2. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur

BERSIN et al. (6) untersuchten die Änderung des pH-Wertes von Infusionslösungen beim Lagern in Behältern aus Polyäthylen und Glas. Lösungen von Glucose 5%, Lävulose 5% und des der Ringerlösung ähnlichen Holofusin^R wurden keimfiltriert und in verkaufsfertigen Polyäthylenbeuteln von 0,1 mm Foliendicke sowie in Infusionsflaschen aus Glas bei 18° - 22° C gelagert und periodisch auf Veränderungen des pH untersucht. Die Lagerfrist betrug 2 Jahre. Der pH-Wert wurde am Titriskop der Methrom AG, Herisau, bestimmt (Tabelle 2c).

4.1.2.3. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen

NEUWALD und LAFARENZ (25) führten eine pH-Wert-

bestimmung bei handelsüblichen Plasmaersatzlösungen durch. Es waren vier Gelatinelösungen, zwei Dextranlösungen, eine Ringerlactatlösung und eine Polyvinylpyrrolidonlösung. Da in der Praxis die Lagerungsbedingungen für Plasmaersatzflüssigkeiten doch recht unterschiedlich sind, wurden drei Klimate für die Lagerungsversuche gewählt, die nach DIN wie folgt festgesetzt sind:

Normalklima: $20^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ und $65 \pm 20 \% \text{ fr}$

Trocken-Tropenklima: $40^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ C}$ und $21 \pm 2 \% \text{ fr}$

Feuchttropenklima: $40^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ C}$ und $92 \pm 3 \% \text{ fr}$.

Alle Lagerungen erfolgten unter Lichtabschluß über 12 Monate, und die Temperatur sowie die relative Luftfeuchtigkeit wurden während dieser Zeit laufend registriert.

Die Messungen der während der Lagerung aufgetretenen pH-Verschiebungen der verschiedenen Plasmaersatzlösungen wurden bei 20° C mit einem Beckmann H_2 pH-Meter ausgeführt (Tabelle 2d).

4.1.2.4. Verschiedene Flüssigkeiten bei unterschiedlichen Temperaturen

MUELLER-DIECKMANN (23) untersuchte die pH-Wertänderung verschiedener Flüssigkeiten in Behältern

aus Polyvinylchlorid und Glas. Die Lagerungszeiten betragen einmal 6 Wochen bei 23° C und einmal 7 Wochen bei 50° C. Die Bestimmung der pH-Werte wurde mit einem Titriskop E 366 B (Methrom) ermittelt (Tabelle 2e).

4.1.3. Organische Bestandteile in wäßrigen Extrakten aus Kunststoffolien

BRAUN und KÜMMELL(8,9), BERSIN et al. (6) und GJERLØFF et al. (15) führten den Reduktionstest zur Prüfung auf aus dem Behältermaterial ausgewanderte organische Bestandteile durch. Dazu prüften sie Folienextrakte, die wie folgt hergestellt wurden: Die gereinigten Behälterfolien wurden in Stücke gleicher Größe geschnitten und mit Aqua destillata gewaschen. Anschließend wurden sie in eine Flasche mit Aqua destillata gegeben. In dieser verschlossenen Flasche wurden sie 30 Minuten lang bei 120° C in gespanntem gesättigtem Wasserdampf sterilisiert. 20 ml der wäßrigen sterilisierten Folienextrakte wurden mit 20 ml 0,01 n Kaliumpermanganatlösung und 1 ml 2 n Schwefelsäure genau 3 Minuten lang im Erlenmeyerkolben aus Jenaer Glas im Sieden gehalten. Dann wurde unter fließendem Wasser

schnell abgekühlt und nach Zugabe von 0,1 g Kaliumjodid und 5 Tropfen Stärkelösung mit 0,01 n Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Die gefundenen Werte wurden vom Blindwert (Autoklavat ohne Kunststoff) abgezogen (Tabelle 3a, 3b, 3c).

4.1.4. Anorganische Bestandteile in Kunststoffolien

BRAUN und KÜMELL(8,9) gingen bei der Prüfung auf anorganische Bestandteile in Kunststoffolien nach folgender Methode vor:

1 Gramm der unbeschrifteten Kunststoffolie wurde in einem Platintiegel verascht. Vorhandene anorganische Bestandteile zeigten sich in Form eines Glührückstandes (Tabelle 4a).

Auch GJERLØFF et al. (15) veraschten 1 Gramm der unbeschrifteten Kunststoffolie. Die Asche durfte nicht mehr als 1 Milligramm betragen (Tabelle 4b).

4.1.5. Schwermetalle in wäßrigen Extrakten aus Kunststoffolien

Geht man von der Forderung aus, daß Schwermetalle auch in Spuren nicht vom Behältermaterial an die

eingeschlossene Infusionslösungen abgegeben werden dürfen, sollte der Nachweis mit Dithizon durchgeführt werden. Dies taten BRAUN und KÜMMELL (8,9) und GJERLØFF et al. (15). 200 ml der wäßrigen Kunststoffautoklavate (Herstellung siehe Abschnitt 4.1.3) wurden mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Man konzentrierte auf etwa 10 ml, wusch den ätherischen Extrakt zweimal mit einer 2 %igen Lösung von Komplexon III. Man eliminierte so Spuren von Metallen, so daß lediglich metallorganische Verbindungen nachgewiesen wurden. Danach gab man zu dem ätherischen Extrakt 1 ml einer chloroformigen Dithizonlösung von 10 mg%. Eine deutliche Verfärbung ließ auf die Gegenwart metallorganischer Verbindungen schließen (Tabelle 5a und 5b).

4.1.6. Zinn in wäßrigen Extrakten aus Kunststoffolien

Da BRAUN und KÜMMELL (8,9) auf Grund eigener Erfahrungen herausfanden, daß die Empfindlichkeit der derzeit in Frage kommenden Methoden nicht ausreicht, um die Menge Zinn zu erfassen, die noch eine einwandfreie Hämolyse verursacht, prüften sie auf Zinn gesondert nach einer Methode

von BÜRGER (10), die bei einer einwandfreien Trennung von allen anderen Schwermetallen eine exakte Bestimmung des Zinns ermöglicht.

Methode: Mineralisierung der organischen Substanz im Naßaufschlußverfahren mit Schwefelsäure/Salpetersäure; Isolierung des Zinns durch Destillation mittels HBr/HCl-Gemisch; Oxidation der Bromwasserstoffsäure durch konz. Salpetersäure und Abrauchen bis zum Schwefelsäurerückstand; Reduktion des Sn (IV) zu Sn (II) mit Thioglykolsäure; Zugabe eines Dispergiermittels und des Dithiolreagens. Die Auswertung des gebildeten Zinn-Dithiolfarbkomplexes erfolgte spektrophotometrisch bei 530 m μ (Tabelle 6).

4.2. Physikalische Untersuchungen

4.2.1. Wasserdampfdurchlässigkeit

von Kunststoffolien

Während Glasbehälter keine meßbare Permeation von Molekülen aufweisen, findet eine deutliche Diffusion von Molekülen durch Kunststoffolien statt. Hauptursache für den Durchtritt von Stoffen durch Kunststoffolien ist das Bestehen eines Konzentrationsgefälles zwischen den beiden Grenzflächen der Be-

hälterwand. FLÜCK (13) und AUTIAN (2) haben die Gesetzmäßigkeiten dieser Permeabilität ausführlich untersucht. Der theoretische Zusammenhang zwischen der Menge an Molekülen, die pro Zeiteinheit durch die Membran diffundieren, und des Konzentrationsgefälles an den Grenzflächen einer Membran wird durch das FICKsche Gesetz beschrieben.

Allgemein gilt, daß die Durchlässigkeit homogener Kunststofffolien von der Foliendicke und der Stoffklasse abhängig ist. Bei gleicher Qualität sind die Durchlässigkeitswerte umgekehrt proportional der Foliendicke. Im wesentlichen diffundieren nur gas- und dampfförmige Moleküle durch Kunststoffmembranen. Auffallend sind bei allen Materialien die erheblichen Differenzen zwischen den Durchlässigkeitswerten für die verschiedenen Gase (O_2 , N_2 , CO_2 , H_2O). Von großer Bedeutung ist die Wasserdurchlässigkeit für Wasserdampf. Diese läßt sich nach folgender Formel errechnen:

$$WDD = \frac{\Delta m \cdot 24 \cdot 10.000}{t \cdot F} \quad (g/m^2)$$

Δm : Massedifferenz (g) von zwei in der Zeit t aufeinanderfolgenden Wägungen

t : Zeit (h) zwischen zwei Wägungen, aus denen die Massedifferenz Δm gebildet wird

F : Prüffläche der Probe (cm^2)

4.2.1.1. Änderung der Konzentration von Infusionslösungen

BERSIN et al. (6) untersuchten die Änderung der Konzentration von Infusionslösungen bei Lagerung in Behältern aus Polyäthylen und Glas. Dazu wurden Lösungen aus Glucose, Laevulose und des der Ringer-Lösung ähnlichen Holofusin^R keimfiltriert und in verkaufsfertigen Polyäthylenbeuteln von 0,1 mm Foliendicke sowie in Infusionsflaschen aus Glas bei 18° - 22° C gelagert und periodisch auf Veränderungen der Konzentration untersucht. Die Konzentration wurde polarimetrisch bestimmt (Tabelle 7).

4.2.1.2. Wasserdampfverlust von Infusions- lösungen durch Lagerung

NEUWALD und LAFARENZ (25) untersuchten den Wasserdampfverlust von Infusionslösungen (Ringer-Lactat, Dextran A und B, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine A, B,C,D) (Zusammensetzung der Lösungen siehe Anhang zu Tabelle 2d) in Behältern aus Kunststoffen und Glas. Zur Bestimmung des Wasserdampfverlustes wurden die je mit 80 ml Plasmaersatzflüssigkeit gefüllten und dicht verschlossenen Behälter 12 Monate

bei den angegebenen Klimaten (siehe Abschnitt 4.1.2.3.) gelagert und vor der Lagerung sowie nach 6, 9 und 12 Monaten genau gewogen. Aus dem Gewichtsverlust der Behälter ergab sich direkt der Wasserdampfverlust in Milligramm. Die erhaltenen Werte wurden in Prozent umgerechnet. Bei allen Flaschen war ein Wasserdampfverlust durch den Verschuß der Flasche ausgeschlossen. Da die verschiedenen Plasmaersatzlösungen kein unterschiedliches Verhalten zeigten, konnten die Wasserdampfverluste aus je drei Behältern der acht Lösungen gemittelt werden (Tabelle 3a).

SCHMITZEK (34) untersuchte die Wasserdampfdurchlässigkeit von verschiedenen Kunststoffbehältern. Die Behälter waren einheitlich in Form und Größe und enthielten je 80 g Wasser bzw. 50 g Silikagel mit Farbindikator. In wöchentlichen Abständen wurden vierzehn bzw. acht Wochen lang die Gewichts-differenzen nach Lagerung bei den verschiedenen Klimata (siehe Abschnitt 4.1.2.3.) ermittelt. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 8b und 8c.

4.2.2. Absorptionsverhalten von wäßrigen

Eluaten im UV-Licht

Eine Sorption von Arzneistoffen vollzieht sich nach AUTIAN (2) in verschiedenen Stufen. Die gelösten Molekel greifen an spezifischen oder unspezifischen Punkten der Kunststoffoberfläche an (Adsorption).

Die Bindung kann rein chemischer Natur sein (z.B. durch kovalente Bindung) oder kann verschiedene physikalisch-chemische Ursachen haben (Dipol-Dipol-Bindung, Wasserstoffbrückenbindung, van der Waalsche Kräfte). Nach Absättigung der Oberfläche treten Diffusionserscheinungen auf. Die Moleküle dringen in den Kunststoff ein. Dabei diffundieren sie durch die amorphen Bereiche. Im Inneren kommen sie mit neuen aktiven Zentren in Berührung, an denen sie angelagert werden (Absorption). Die chemischen Strukturen der Moleküle und des Kunststoffes sind die bestimmenden Faktoren einer möglichen Sorptionerscheinung.

BRAUN und KÜMMELL(8,9) führten eine Bestimmung der Absorption im UV-Bereich durch. Das Absorptionsspektrum wäßriger Extrakte von Kunststoffbehältermaterial (siehe Abschnitt 4.1.1.1.) ist ein Kriterium für die Neutralität des Verpackungs-

materials. Im Bereich von 220 - 340 m μ sollten derartige Extrakte im Vergleich zu Aqua bidestillata, das in Glas aufbewahrt wurde, keinerlei Absorption zeigen (Tabelle 9).

4.2.3. Farbänderung der Infusionslösungen

4.2.3.1. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur

BERSIN et al. (6) untersuchte keimfiltrierte Glukose-, Laevulose- und Holofusin^R-Lösungen in verkaufsfertigen Polyäthylenbeuteln von 0,1 mm Foliendicke sowie in Infusionsflaschen aus Glas auf Farbänderungen. Die Lagerungstemperatur betrug 18° - 22° C und die Lagerungsdauer zwei Jahre. Die Verfärbung (= Transparenz) wurde spektrophotometrisch bei 400 m μ und 10 mm Schichtdicke gegen Wasser im Beckmann-Spektrophotometer Modell DU bestimmt (Tabelle 10).

4.2.3.2. Handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen

In den Untersuchungen von NEUWALD und LAFARENZ (25) änderte sich an den Lösungen und Lagerungsbedingungen derselben gegenüber der pH-Wertbestimmung (siehe Abschnitt 4.1.2.3.) nichts. Die Farbe der Lösungen wurde vor und nach Lagerung mit einem Lovibond Schofield Tintometer Typ 1 A gemessen (Tabelle 11). Alle Farbwerte beziehen sich auf eine Schichtdicke von 1 Zoll. Farblos waren vor der Lagerung die Ringer-Lactatlösung, die Dextranlösung und die Gelatinelösung C. Alle anderen Lösungen waren mehr oder weniger gelb bis gelbbrot gefärbt.

4.2.4. Viskosität von handelsüblichen Infusions- lösungen bei Langzeitlagerung unter ver- schiedenen klimatischen Bedingungen

Die Prüfung der Stabilität der makromolekularen Lösungen (siehe Abschnitt 4.1.2.3.) wurde von NEUWALD und LAFARENZ (25) durch Messung der relativen Viskosität im Vergleich zu Wasser in einem Ubbelohde-Kapillarviskosimeter (Kapillargeöße 1) durchgeführt. Die Messungen wurden nach

einer 12-monatigen Lagerung unter Lichtabschluß bei verschiedenen Klimata (siehe 4.1.2.3.) durchgeführt (Tabelle 12).

5. Diskussion

Weichmacher

Die Prüfung auf aus Kunststoffen herauslösbare Weichmacher bestätigt bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung ätherischer Extrakte von BRAUN und KÜMELL (8,9) das Vorhandensein von Weichmachern im PVC und das Fehlen von Weichmachern im Polyäthylen.

Die bunte Palette und die komplexe Natur der untersuchten Stoffe lassen eine exakte Analyse auf diesem Wege nicht zu. Die Ergebnisse sollten deshalb lediglich der Orientierung dienen.

Die Resultate der anderen Untersuchungen werden gaschromatographisch ermittelt. Die Unterschiedlichkeit der einzelnen Werte der PVC-verpackten Dextranlösungen kommen bei SEEMANN et al. (36) infolge erheblicher Schwankungen des Di-2-äthylhexylphthalat (DEHP)-Gehaltes der untersuchten Lösungen zustande. Dabei entsprechen die Unterschiede zwischen Lösungen derselben Lagerungs-

zeit denen zwischen Lösungen verschiedener Lagerungszeiten. Die Werte beider Lagerungszeiten liegen im gleichen Konzentrationsbereich. Ein Einfluß der Lagerzeit der Beutel auf den DEHP-Gehalt ist somit nicht festzustellen.

Hingegen ergeben die Untersuchungen von JAEGER und RUBIN (19) mit PVC-verpacktem Blut, daß mit zunehmender Lagerungszeit die DEHP-Ansammlung linear ansteigt. Die Zunahme beträgt pro Tag $0,25 \pm 0,03$ mg/100 ml.

pH-Wert-Änderung

Betrachtet man in den Untersuchungen von BRAUN und KÜMMELL (8,9) die gemessenen pH-Werte der geprüften wäßrigen Extrakte aus Kunststoffolien gegenüber dem Blindwert von 5,5, so halten sich die Änderungen der pH-Werte im Rahmen. Auffällig erscheint der Wert von 4,0 des Extraktes aus Weich-PVC (G), was eine Änderung gegenüber dem Blindwert von 1,5 bedeutet. Nach GJERLØFF et al. (15) darf die Änderung gegenüber dem Blindwert nicht größer als 1 pH-Einheit sein. Von den 15 getesteten PVC-Extrakten übertreffen 8 Extrakte den Grenzwert

von 1, und davon liegt bei der Hälfte die Änderung sogar über dem Wert 2. Bei den verschiedenen Extrakten aus Polyäthylen und Polypropylen bleiben die pH-Änderungen weit unter dem Grenzwert. Eine Ausnahme bildet Polypropylen Typ 4, das eine pH-Wertänderung von 1,2 aufweist.

BERSIN et al. (6) untersuchten handelsübliche Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur. Hier sinkt die Wasserstoffionenkonzentration der ungepufferten Glucoselösungen beim Lagern in Polyäthylen entsprechend dem CO_2 -Verlust durch die Folie. Der pH-Wert von 7,75 nach 2 Jahren Lagerung kann nicht vollständig erklärt werden. Daß es sich nicht um eine Abgabe von alkalisch reagierenden Stoffen aus der Folie an die Lösung handelt, zeigen die Prüfungen wäßriger Extrakte aus Kunststoffen. In den Glasflaschen sinkt die Wasserstoffionenkonzentration ebenfalls, aber weniger ausgeprägt. Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen steigt der pH-Wert der ungepufferten Lavuloselösung. In geringem Ausmaß zeigt sich dieses Phänomen auch bei den Lösungen in Flaschen. Der pH-Wert des gepufferten Holofusin^R wird nur unwesentlich beeinflusst.

Die einjährigen Lagerungsversuche handelsüblicher Infusionslösungen unter verschiedenen klimatischen

Bedingungen von NEUWALD und LAFARENZ (25) zeigen, daß die untersuchten Plasmaersatzlösungen sowohl in Originalglaspackungen als auch in verschiedenen Plastikbehältern nicht als unbedingt stabil zu bezeichnen sind, wenn auch die Veränderungen des pH-Wertes bei 20° C Lagerung zum Teil nur gering sind. Die pH-Verschiebung der Ringer-Lactat-Lösung in Originalglasbehältern aus oberflächenvergütetem Natronkalkglas zeigt, daß auch bei Glasbehältern Veränderungen auftreten können und für Infusionslösungen grundsätzlich Glasbehälter der hydrolytischen Klasse I, z.B. Borosilikatglas verwendet werden sollten.

In den Untersuchungen von MUELLER-DIECKMANN (23) sind die pH-Änderungen der verschiedenen Testflüssigkeiten in PVC-Behältern bei unterschiedlichen Temperaturen annähernd gleich denen in Glasbehältnissen. Sie sind alle sehr geringfügig, ausgenommen die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration von gereinigtem Wasser BP und Äthylalkohol (8%) in Glasbehältern. Ihr pH-Wert steigt beträchtlich, während die Wasserstoffionenkonzentration der gleichen Flüssigkeiten, in PVC verpackt, nur eine unwesentliche Änderung erfährt.

Organische Bestandteile in wäßrigen Extrakten
aus Kunststofffolien.

Sowohl BRAUN und KÜMMELL (8,9) als auch GJERLØFF et al. (15) finden bei den untersuchten Polyvinylchloridarten anorganische Bestandteile in Form eines Glührückstandes. Bei Polyäthylen wurden unterschiedliche Glührückstände festgestellt. Uneinheitlich sind die Ergebnisse bei Polypropylen. Hier haben GJERLØFF et al. (15) bei ihren Untersuchungen Glührückstände ermittelt, während BRAUN und KÜMMELL (8,9) das Polypropylen rückstandlos verbrannten.

Schwermetalle in wäßrigen Extrakten aus Kunststofffolien.

In den von BRAUN und KÜMMELL (8,9) untersuchten wäßrigen Extrakten aus Weich-PVC sind Schwermetalle enthalten. GJERLØFF et al. (15) finden nur in einem von 15 PVC-Typen Schwermetalle. Die Polyäthylene sind frei von Schwermetallen. Bei den geprüften Polypropylenen können GJERLØFF et al. (15) lediglich in einem Extrakt Schwermetalle finden. BRAUN und KÜMMELL (8,9) finden Zinn in wäßrigen Extrakten von Weich-PVC (A-H). Polyäthylen und Polypropylen sind frei von Zinn.

Konzentrationsänderung von Infusionslösungen

Die Konzentration von Infusionslösungen und damit die optische Drehung ändert sich trotz des Wasserdampfverlustes durch die Folie nicht im meßbaren Ausmaß. Eigenartigerweise ist bei den Lösungen in Flaschen ein Ansteigen der Rechtsdrehung (Glucosedrehung) resp. ein Absinken der Linksdrehung (Laevuloselösung, Holofusin^R) zu beobachten. Diese Rechtsverschiebung tritt auch bei Holofusin^R in Polyäthylenbeuteln auf. Die Ergebnisse von NEUWALD und LAFARENZ (25) zeigen den Wasserdampfverlust von Infusionslösungen durch Lagerung. Die Wasserdampfermeation nimmt innerhalb der Lagerzeit von 12 Monaten linear zu. Zu denselben Ergebnissen kommt auch SCHMITZEK (34) bereits bei wesentlich kürzerer Lagerzeit.

Absorptionsverhalten von wäßrigen Eluaten im UV-Licht

BRAUN und KÜMMELL (8,9) bestimmen die UV-Absorption von Substanzen, die aus Kunststoffen abgegeben werden. Bei Weich-PVC (A) ist eine starke Absorption festzustellen. Weich-PVC (B,C,G) weist ebenfalls Absorptionerscheinungen auf. Extrakte aus Polyäthylen-BRAUN zeigen wie Aqua bidestillata, das im Glasbehälter aufbewahrt wurde, keine Absorption.

Der Absorptionsgrad der einzelnen Extrakte steht in auffallender Parallele zu den mit Kaliumpermanganat ermittelten Werten für die aus dem Behältermaterial ausgeschwemmten organischen Stoffe.

Farbänderungen von Infusionslösungen

Die Untersuchungen auf Farbänderungen ergeben bei BERSIN et al. (6), daß die handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur farblos bleiben. In den Untersuchungen von NEUWALD und LAFARENZ (25) zeigen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen die Gelatinelösungen A,B,D (Zusammensetzung siehe Anhang Tabelle 2d) keine meßbaren Farbänderungen. Die ursprünglich farblose Gelatinelösung C zeigt bei Lagerung sowohl in Glas- als auch in verschiedenen Plastikbehältern veränderte Werte im Photometer. Verfärbungen sind auch bei den Dextranlösungen festzustellen. Die Ringerlactatlösung und Polyvinylpyrrolidonlösung zeigen keine Farbabweichungen.

Viskosität von Infusionslösungen

Die Viskosität von handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen untersuchen NEUWALD und

LAFARENZ (25). Bei den beiden Dextranlösungen verändert sich die Viskosität bei den verschiedenen Klimaten sowohl in Glas- als auch in Plastikbehältern praktisch nicht. Die Polyvinylpyrrolidonlösung zeigt sowohl in den untersuchten Behältern als auch bei verschiedenen Klimaten nur eine geringe Viskositätserniedrigung. Dagegen sind bei den vier untersuchten Gelatinelösungen nur beim Normalklima in Glasbehältern die Abnahmen der Viskosität geringfügig. Lagerungstemperaturen von 40° C induzieren sowohl in Glasbehältern als auch in Plastikbehältern Abnahmen der Viskosität von 20 - 50%. Diese Ergebnisse zeigen, daß Plasmaersatzflüssigkeiten auf Gelatinebasis bei erhöhter Temperatur nicht lagerfähig sind und bei Normaltemperatur aufbewahrt werden müssen.

Heute gibt es im wesentlichen zwei Kunststoffarten, die sich für die Verpackung von Infusionslösungen eignen:

1. Polyolefine, meist Polyäthylen, seltener Polypropylen

2. Polyvinylchlorid mit Weichmacher (Weich-PVC)

Zwischen beiden gibt es allerdings deutliche Unterschiede:

Infusionsbehälter aus Polyäthylen besitzen ein niedriges Gewicht, gute mechanische Festigkeit, Bruchsicherheit, chemische Beständigkeit und

Indifferenz gegenüber dem Füllgut, hohe Wasserdampfdichtigkeit und sind leicht am Ort der Befüllung herzustellen. Sie sind zumindest teilweise kollabierbar und ermöglichen bei der Infusion ein geschlossenes System. Nicht ganz so vorteilhaft, aber ausreichend sind Klarheit, Flexibilität und Hitzesterilisierbarkeit.

Infusionsbehälter aus Weich-PVC besitzen ein niedriges Gewicht, hervorragende Klarheit, gute mechanische Festigkeit, Bruchsicherheit, sehr gute Flexibilität, chemische Beständigkeit und Indifferenz gegenüber dem Füllgut, gute Sauerstoffdichtigkeit. Die Beutel können am Abfüllort konfektioniert werden, sind hitzesterilisierbar, voll kollabierbar und erlauben nicht nur ein geschlossenes System, sondern auch die Druckinfusion. Die Wasserdampfdichtigkeit ist geringer als bei den Infusionsbehältern aus Polyäthylen und erfordert teilweise eine Umverpackung.

6. Zusammenfassung

Die Zusammensetzung von Glas und thermoplastischen Kunststoffbehältern wird dargestellt. Die Angaben der Literatur über die chemischen und physikalischen

Eigenschaften von Glas, Polyäthylen, Polypropylen und Polyvinylchlorid werden zusammengestellt. Die Eignung von Behältern aus den thermoplastischen Kunststoffen zur Aufbewahrung von pharmazeutischen Füllgütern wird ermittelt.

Es ist eine Eigenschaft von PVC-Verpackungsfolien, Weichmacher zu enthalten. Diese sind, insbesondere durch Blut, leicht herauslösbar. Ein Einfluß der Lagerzeit auf den Übergang von Weichmachern in die Lösungen wird nicht in allen Untersuchungen festgestellt.

Die Veränderung des pH-Wertes von wäßrigen Extrakten aus Kunststofffolien, handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei Raumtemperatur, handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung bei verschiedenen klimatischen Bedingungen und verschiedenen Flüssigkeiten bei unterschiedlichen Raumtemperaturen wird ermittelt. Mit Ausnahme bei Aufbewahrung in PVC-Behältern werden nur geringfügige pH-Wert-Änderungen gemessen. Auch bei Aufbewahrung in Glasbehältnissen sind pH-Wert-Verschiebungen festzustellen.

Organische Bestandteile in wäßrigen Extrakten aus Kunststofffolien werden mit Hilfe des Reduktions-
testes ermittelt. Bei Polyäthylen und Polypropy-
len wird keine oder nur geringe Abgabe von
organischen Bestandteilen gefunden. Bei PVC
hingegen variiert die Abgabe organischer Bestand-
teile von gering bis stark.

Die anorganischen Bestandteile der Kunststofffolien
werden in Form eines Glührückstandes erfaßt. Bei
allen untersuchten PVC-Arten zeigt sich ein an-
organischer Rückstand, während die Ergebnisse der
Laboratorien bei den übrigen Kunststoffen unein-
heitlich sind.

Die Untersuchung auf Schwermetalle in wäßrigen
Extrakten aus Kunststofffolien ergibt, daß außer in
Polyäthylen in allen anderen Kunststoffen in mehr
oder weniger starkem Ausmaß Schwermetalle vorhanden
sind. Zinn wird nur in wäßrigen Extrakten aus
Weich-PVC gefunden.

Bei den physikalischen Untersuchungen prüften die
Autoren zunächst die Wasserdampfdurchlässigkeit
von Kunststofffolien. Dazu untersuchten sie die

Änderung der Konzentration und den Wasserdampfverlust von Infusionslösungen durch Lagerung. Die Konzentration ändert sich trotz des Wasserdampfverlustes durch die Folie nicht in meßbarem Ausmaß. Der Wasserdampfverlust steigt mit der Lagerzeit linear an.

Die Prüfung des Absorptionsverhaltens von wäßrigen Eluaten im UV-Licht ergibt, daß von den Weich-PVC-Arten Substanzen abgegeben werden, nicht dagegen vom Polyäthylen.

Handelsübliche Infusionslösungen zeigen bei Langzeitlagerung und Raumtemperatur keine Farbänderungen. Bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen wurden Verfärbungen festgestellt.

Die Viskositätsuntersuchungen von handelsüblichen Infusionslösungen bei Langzeitlagerung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen zeigen, daß Plasmaersatzflüssigkeiten bei erhöhter Temperatur nicht lagerfähig sind und bei Normaltemperatur aufbewahrt werden müssen.

Die analysierten, umfangreichen Untersuchungen zeigen, daß heute Polyäthylen und Weich-PVC, in geringerem Umfang auch Polypropylen, die Anforderungen für Infusionsbehälter am besten erfüllen. Behältermaterialien, die Idealbedingungen erfüllen, gibt es derzeit nicht.

Eine Möglichkeit, die bei Lebensmittelverpackungen und auch bei einigen Plasmaverpackungen bereits Eingang gefunden hat, wären vielleicht Verbundsysteme aus verschiedenen Materialien, bei denen die Nachteile der Einzelkomponenten eliminiert sind. Die Entwicklung derartiger Systeme ist jedoch langwierig und aufwendig. Außerdem sind solche Spezialisierungen merklich teurer.

7. Tabellen

- Tab. 1a Weichmacher in Extrakten aus Kunststoffen.
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen.
- Tab. 1b Weichmacher Di-2-äthylhexylphthalat (DEHP)
in PVC-verpackten Plasmaersatzlösungen auf
Dextranbasis.
- Tab. 1c Wanderung von Weichmacher Di-2-äthylhexyl-
phthalat (DEHP) in PVC-verpacktes Blut.
- Tab. 2a pH von Extrakten aus Kunststoffen.
- Tab. 2b pH von Extrakten aus Kunststoffen.
- Tab. 2c pH von Infusionslösungen in Behältern aus
Polyäthylen und Glas.
- Tab. 2d pH von Infusionslösungen in Behältern aus
Kunststoffen und Glas.
Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß
bei verschiedenem Klima.
Anhang zu Tabelle 2d
- Tab. 2e pH verschiedener Flüssigkeiten in Behältern
aus Polyvinylchlorid und Glas.
Lagerung: 6 Wochen bei 23° C.
- Tab. 3a Organische Bestandteile in Extrakten aus
Kunststoffen.
Reduktionstest
- Tab. 3b Organische Bestandteile in Extrakten aus
Kunststoffen.
Reduktionstest
- Tab. 3c Organische Bestandteile in Extrakten aus
Kunststoffen.
Reduktionstest

- Tab. 4a Glührückstand bei Veraschen von Kunststoffen.
- Tab. 5a Schwermetalle in Extrakten aus Kunststoffen.
- Tab. 5b Schwermetalle in Extrakten aus Kunststoffen.
- Tab. 6 Zinn in Extrakten aus Kunststoffen.
- Tab. 7 Änderung der Konzentration von Infusionslösungen bei Lagerung in Behältern aus Polyäthylen und Glas.
- Tab. 8a Wasserdampfverlust von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen und Glas.
Lagerung: 6,9 und 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.
- Tab. 8b Durchschnittliche wöchentliche Gewichtsabnahme von mit Wasser gefüllten Kunststoffflaschen bei verschiedenen Klimata.
- Tab. 8c Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme von mit Silicagel gefüllten Kunststoffflaschen bei verschiedenen Klimata.
- Tab. 9 Absorption von Extrakten aus Kunststoffen im UV-Bereich.
- Tab. 10 Verfärbung von Infusionslösungen in verkaufsfertigen Polyäthylenbeuteln und in Glasflaschen.
Lagerungstemperatur 18° - 22° C, -dauer 2 Jahre.
- Tab. 11 Farbänderung von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen und Glas.
Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.
- Tab. 12 Viskosität von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen.
Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

Tab. 1a (Braun, B. und H.J. Kümmell) (8,9)

Weichmacher in Extrakten aus Kunststoffen.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen.

Polymer	+ = Weichmacher enthalten 0 = Weichmacher nicht enthalten
<u>Polyvinylchlorid</u> Weich-PVC (A) Weich-PVC (B) Weich-PVC (C)	+ + +
<u>Polyäthylen</u> Polyäthylen Polyäthylen Polyäthylen- BRAUN	0 0 0

Tab. 1b (Seemann, J. et al.) (36)

Weichmacher Di-2-äthylhexylphthalat (DEHP) in PVC-verpackten Plasmaersatzlösungen auf Dextranbasis.

Dextran- lösung	Lagerung 1 Jahr		Lagerung 3 Monate	
	ppm aufgerundet	mg/500 ml	ppm aufgerundet	mg/500 ml
1	0,2	0,10	0,2	0,08
2	0,5	0,24	0,2	0,10
3	0,4	0,18	0,2	0,09
4	0,3	0,15	0,4	0,17
5	0,1	0,06	0,2	0,09
6	0,2	0,12	0,3	0,17

Tab. 1c (Jaeger, R.J. und R.J. Rubin) (17, 18, 19, 20)

Wanderung von Weichmacher Di-2-äthylhexylphthalat (DEHP)
in PVC-verpacktes Blut.

Herkunft des Blutes	Lagerung Tage	DEHP-Gehalt mg/100 ml
Mensch	0	0
	8	2,1
	11	1,9
	14	3,6
	21	5,6
Hund	0	0,4
	5	1,1
	10	2,6
	15	3,4
	20	4,8

Tab. 2a (Braun, B. und H. J. Kümmell) (8,9)

pH von Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	pH des Extraktes
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Weich-PVC (A)	5,3
Weich-PVC (B)	4,7
Weich-PVC (C)	5,0
Weich-PVC (G)	4,0
Weich-PVC (H)	5,4
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen- BRAUN (D)	5,8
Polyäthylen (E)	5,7
Polyäthylen (F)	5,5
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen (J)	5,0

Tab. 2b (Gjerløff, U. et al.) (15)

pH von Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	pH-Änderung gegenüber Kontrolle
<u>Polyvinylchlorid</u>	
PVC Typ 1	0,6
PVC Typ 2	0,6
PVC Typ 3	1,9
PVC Typ 4	2,1
PVC Typ 5	2,1
PVC Typ 6	2,0
PVC Typ 7	1,9
PVC Typ 8	0,6
PVC Typ 9	1,5
PVC Typ 10	1,1
PVC Typ 11	0,8
PVC Typ 12	2,4
PVC Typ 13	0,5
PVC Typ 14	0,6
PVC Typ 15	0,8

Tab. 2b Fortsetzung

pH von Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	pH-Änderung gegenüber Kontrolle
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen Typ 1	0,6
Polyäthylen Typ 2	0,1
Polyäthylen Typ 3	0,2
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen Typ 1	0,2
Polypropylen Typ 2	0,6
Polypropylen Typ 3	0,0
Polypropylen Typ 4	1,2
Polypropylen Typ 5	0,3
Polypropylen Typ 6	0,2
Polypropylen Typ 7	0,3

Tab. 2c (Bersin, Th. et al.) (6)

pH von Infusionslösungen in Behältern aus Polyäthylen und Glas.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Dauer der Lagerung (Jahre)	pH
<u>Polyäthylen</u>	Glucose 5 %	0	6,25
	Glucose 5 %	1	7,25
	Glucose 5 %	2	7,75
	Lävulose 5 %	0	6,35
	Lävulose 5 %	1	5,95
	Lävulose 5 %	2	5,15
	Holofusin ^R	0	4,65
	Holofusin ^R	1	4,40
	Holofusin ^R	2	-
<u>Glas</u>	Glucose 5 %	0	6,00
	Glucose 5 %	1	6,95
	Glucose 5 %	2	6,75
	Lävulose 5 %	0	6,35
	Lävulose 5 %	1	5,85
	Lävulose 5 %	2	5,55
	Holofusin ^R	0	4,65
	Holofusin ^R	1	4,35
	Holofusin ^R	2	-

Tab. 2d (Neuwald, F. und K. Lafarenz) (25)

pH von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen und Glas.

Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	pH-Änderung gegenüber Ausgangswert		
		Normales Klima	Trockenes Tropen- klima	Feuchtes Tropen- klima
<u>Polyvinylchlorid</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	0	- 0,5	- 0,5
	D	0	0	0
	Dextran A	- 0,5	- 0,5	- 0,5
	B	- 1,0	- 1,0	- 1,0
	Ringer- Lactat	- 1,8	- 1,8	- 1,8
	Polyvinyl- pyrrolidon	+ 1,7	+ 1,7	+ 1,7
<u>Polyäthylen</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	0	- 0,5	- 0,5
	Dextran A	- 0,5	- 0,5	- 0,5
	B	- 1,0	- 1,0	- 1,0
	Ringer- Lactat	- 1,8	- 1,8	- 1,8
	Polyvinyl- pyrrolidon	+ 1,7	+ 1,7	+ 1,7

Tab. 2d Fortsetzung

pH von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen und Glas.

Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	pH-Änderung gegenüber Ausgangswert		
		Normales Klima	Trockenes Tropen- klima	Feuchtes Tropen- klima
<u>Polypropylen</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	0	- 0,5	- 0,5
	D	0	0	0
	Dextran A	- 0,5	- 0,5	- 0,5
	B	- 1,0	- 1,0	- 1,0
	Ringer- Lactat	- 1,8	- 1,8	- 1,8
	Polyvinyl- pyrrolidon	+ 1,7	+ 1,7	+ 1,7
<u>Glas</u>	Dextran	- 0,5	- 0,5	- 0,5
	Ringer- Lactat	+ 0,6	+ 1,8	+ 1,8
	Polyvinyl- pyrrolidon	0	0	0

Anhang zu Tabelle 2d

Zusammensetzung der untersuchten lösungen:

Gelatine-Lösung A

3,5 %ige wäßrige Lösung eines mit Hexamethylen-diisocyanat vernetzten abgebauten Polymerisats aus Gelatine (mittleres Molekulargewicht- etwa 35000) mit einem Zusatz von 0,85 % Natriumchlorid, 0,38 % Kaliumchlorid und 0,07 % Kalziumchlorid.

Gelatine-Lösung B

5,6 %ige wäßrige Lösung einer modifizierten Oxypolygelatine, die mit dem Dialdehyd Glyoxal vernetzt ist (mittleres Molekulargewicht 30000 bis 35000).

Gelatine-Lösung C

3 %ige wäßrige Lösung von succinylierter abgebauter Gelatine mit Zusatz von Natrium- und Kalziumchlorid (mittleres Molekulargewicht etwa 28000).

Gelatine-Lösung D

4 %ige wäßrige Lösung succinylierter abgebauter Gelatine (mittleres Molekulargewicht etwa 24000) mit einem Zusatz von 0,9 % Natriumchlorid und 0,04 % $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Dextran-Lösung A

10 %ige wäßrige Lösung eines niedermolekularen Dextrans (mittleres Molekulargewicht etwa 40000) mit 0,9 % Natriumchlorid.

Dextran-Lösung B

6 %ige wäßrige Lösung eines Dextrans von einem mittleren Molekulargewicht von 60000 mit 0,9 % Natriumchlorid.

Anhang zu Tabelle 2d - Fortsetzung

Ringer-Lactat

bestehend aus 5,85 g Natriumchlorid
0,298 g Kaliumchlorid
0,203 g Magnesiumchlorid krist.
4,48 g Natriumlactat
0,772 g Kalziumlactat
ad 1000 ml Aq. dest.

Polyvinylpyrrolidon-Lösung

4 %ige Lösung von Polyvinylpyrrolidon (mittleres Molekulargewicht um 30000) in physiologischer Salzlösung.

Tab. 2e (Mueller-Dieckmann, B.) (23)

pH verschiedener Flüssigkeiten in Behältern aus Polyvinylchlorid und Glas. Lagerung: 6 Wochen bei 23° C.

Verpackungs- material	Flüssigkeit	pH Ausgangswert	pH Endwert
<u>Polyvinyl- chlorid</u>	Gereinigtes Wasser BP	5,45	5,40
	Benzoessäure (0,1 %)	3,00	2,70
	Ammoniak (1,0%)	12,15	11,90
	Schwarzer Johannis- beersaft	2,85	2,55
	Himbeersirup	2,65	2,45
	Chloral-Gemisch BPC	3,80	3,15
<u>Glas</u>	Gereinigtes Wasser BP	5,75	7,40
	Benzoessäure (0,1 %)	3,00	2,70
	Ammoniak (1,0 %)	12,15	11,90
	Schwarzer Johannis- beersaft	2,85	2,55
	Himbeersirup	2,65	2,45
	Chloral-Gemisch BPC	3,80	3,20

pH verschiedener Flüssigkeiten in Behältern aus Polyvinylchlorid und Glas. Lagerung: 7 Wochen bei 50° C.

Verpackungs- material	Flüssigkeit	pH Ausgangswert	pH Endwert
<u>Polyvinyl- chlorid</u>	Gereinigtes Wasser BP	5,45	5,00
	Äthylalkohol (8 %)	5,40	5,00
<u>Glas</u>	Gereinigtes Wasser BP	5,75	9,50
	Äthylalkohol (8 %)	5,70	9,30

Tab. 3a (Braun, B. und H.J. Kümmell) (8,9)

Organische Bestandteile in Extrakten aus Kunststoffen.

Reduktionstest.

Polymer	Abgabe von organischen +) Bestandteilen
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Weich-PVC (A)	++
Weich-PVC (B)	+
Weich-PVC (C)	+
Weich-PVC (G)	+
Weich-PVC (H)	+
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen- BRAUN (D)	0
Polyäthylen (E)	(0)
Polyäthylen (F)	(0)
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen (J)	0

+) ++ = starke Abgabe von organischen Bestandteilen

+ = Abgabe von organischen Bestandteilen

(0) = geringe Abgabe von organischen Bestandteilen

0 = keine bzw. minimalste Abgabe von organischen
Bestandteilen

Tab. 3b (Bersin, Th. et al.) (6)

Organische Bestandteile in Extrakten aus Kunststoffen.

Reduktionstest.

Polymer	Abgabe von organischen Bestandteilen ⁺)
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Hart-PVC-Platte	+
PVC-Beutel (A)	+
PVC-Beutel (B)	+
PVC-Folie (PENTON 115)	(0)
PVC-Folie (SARAN)	(0)
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen-Folie	+
HD-Polyäthylen-Folie	(0)
HD-Polyäthylen-Beutel	(0)
Polyäthylen (Plast-O-Flac)	0
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen-Folie	0

+) ++ = starke Abgabe von organischen Bestandteilen

+ = Abgabe von organischen Bestandteilen

(0) = geringe Abgabe von organischen Bestandteilen

0 = keine bzw. minimalste Abgabe von organischen Bestandteilen

Tab. 3c (Gjerløff, U. et al.) (15)

Organische Bestandteile in Extrakten aus Kunststoffen.

Reduktionstest.

Polymer	Abgabe von organischen Bestandteilen +)
<u>Polyvinylchlorid</u>	
PVC Typ 1	(0)
PVC Typ 2	(0)
PVC Typ 3	+
PVC Typ 4	++
PVC Typ 5	++
PVC Typ 6	++
PVC Typ 7	+
PVC Typ 8	++
PVC Typ 9	++
PVC Typ 10	+
PVC Typ 11	++
PVC Typ 12	++
PVC Typ 13	0
PVC Typ 14	+
PVC Typ 15	0

+) ++ = starke Abgabe von organischen Bestandteilen

+ = Abgabe von organischen Bestandteilen

(0) = geringe Abgabe von organischen Bestandteilen

0 = keine bzw. minimalste Abgabe von organischen

Tab. 3c Fortsetzung

Organische Bestandteile in Extrakten aus Kunststoffen.

Reduktionstest.

Polymer	Abgabe von organischen Bestandteilen +)
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen Typ 1	0
Polyäthylen Typ 2	0
Polyäthylen Typ 3	0
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen Typ 1	0
Polypropylen Typ 2	0
Polypropylen Typ 3	0
Polypropylen Typ 4	(0)
Polypropylen Typ 5	0
Polypropylen Typ 6	(0)
Polypropylen Typ 7	0

- +) ++ = starke Abgabe von organischen Bestandteilen
 + = Abgabe von organischen Bestandteilen
 (0) = geringe Abgabe von organischen Bestandteilen
 0 = keine bzw. minimalste Abgabe von organischen Bestandteilen

Tab. 4a (Braun, B. und H.J.Kümmell) (8,9)

Glührückstand bei Veraschen von Kunststoffen.

Polymer	Glührückstand +)
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Weich-PVC (A)	+
Weich-PVC (B)	+
Weich-PVC (C)	+
Weich-PVC (G)	+
Weich-PVC (H)	+
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen- BRAUN (D)	0
Polyäthylen (E)	+
Polyäthylen (F)	+
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen (J)	0

+) + = Glührückstand

0 = kein Glührückstand

Tab. 4b (Gjerløff, U. et al.) (15)

Glührückstand bei Veraschen von Kunststoffen.

Polymer	Glührückstand +)
<u>Polyvinylchlorid</u> PVC Typ 1 - 15	+
<u>Polyäthylen</u> Polyäthylen Typ 1 und 2 Polyäthylen Typ 3	+
<u>Polypropylen</u> Polypropylen Typ 1 - 7	+

+) + = Glührückstand

0 = kein Glührückstand

Tab. 5a (Braun, B. und H.J. Kimmell) (8,9)

Schwermetalle in Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	+ = Schwermetalle enthalten 0 = Schwermetalle nicht enthalten
<u>Polyvinylchlorid</u> Weich-PVC (A) Weich-PVC (B) Weich-PVC (C) Weich-PVC (G) Weich-PVC (H)	 + + + + +
<u>Polyäthylen</u> Polyäthylen- BRAUN (D) Polyäthylen (E) Polyäthylen (F)	 0 0 0
<u>Polypropylen</u> Polypropylen (J)	 0

Tab. 5b (Gjerløff, U. et al.) (15)

Schwermetalle in Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	+ = Schwermetalle enthalten 0 = Schwermetalle nicht enthalten
<u>Polyvinylchlorid</u> PVC Typ 1 - 10 PVC Typ 11 PVC Typ 12 - 15	0 + 0
<u>Polyäthylen</u> Polyäthylen Typ 1 - 3	0
<u>Polypropylen</u> Polypropylen Typ 1 - 3 Polypropylen Typ 4 - 5 Polypropylen Typ 6 - 7	0 + 0

Tab. 6 (Braun, B. und H.J. Kimmell) (8,9)

Zinn in Extrakten aus Kunststoffen.

Polymer	+ = Zinn enthalten 0 = Zinn nicht enthalten
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Weich-PVC (A)	+
Weich-PVC (B)	+
Weich-PVC (C)	+
Weich-PVC (G)	+
Weich-PVC (H)	+
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen- BRAUN (D)	0
Polyäthylen (E)	0
Polyäthylen (F)	0
<u>Polypropylen</u>	
Polypropylen (J)	0

Tab. 7 (Bersin, Th. et al.) (6)

Änderung der Konzentration von Infusionslösungen bei Lagerung in Behältern aus Polyäthylen und Glas.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Dauer der Lagerung (Jahre)	Konzentrations- änderung (%)
<u>Polyäthylen</u>	Glucose 5 %	0	+ 2,60
	Glucose 5 %	1	+ 2,60
	Glucose 5 %	2	+ 2,60
	Lävulose 5 %	0	- 4,10
	Lävulose 5 %	1	- 4,10
	Lävulose 5 %	2	- 4,10
	Holofusin ^R	0	- 1,90
	Holofusin ^R	1	- 1,75
<u>Glas</u>	Glucose 5 %	0	+ 2,51
	Glucose 5 %	1	+ 2,55
	Glucose 5 %	2	+ 2,70
	Lävulose 5 %	0	- 4,22
	Lävulose 5 %	1	- 4,20
	Lävulose 5 %	2	- 4,00
	Holofusin ^R	0	- 1,90
	Holofusin ^R	1	- 1,75

Tab. 8a (Neuwald, F. und K. Lafarenz) (25)

Wasserdampfverlust von Infusionslösungen (Ringer-Lactat, Dextran A und B, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine A, B, C, D) in Behältern aus Kunststoffen und Glas. Lagerung: 6, 9 und 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

(Zusammensetzung der Lösungen siehe Anhang zu Tabelle 2d)

Verpackungs- material	Dauer der Lagerung (Monate)	Wasserdampfverlust in % (Mittelwerte aus je 3 Behältern der 8 Lösungen)		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polyvinyl- chlorid</u>				
Hart-PVC	6	0,90	4,92	0,74
Hart-PVC	9	1,36	7,20	1,11
Hart-PVC	12	1,90	10,05	1,45
Hart-PVC	6	0,94	4,80	0,75
Hart-PVC	9	1,43	6,20	1,15
Hart-PVC	12	1,99	9,65	1,48

Tab. 8a Fortsetzung

Verpackungs- material	Dauer der Lagerung (Monate)	Wasserdampfverlust in % (Mittelwerte aus je 3 Behältern der 8 Lösungen)		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklim
<u>Polyäthylen</u>				
Hochdruck- Polyäthylen	6	0,22	2,32	0,33
Hochdruck- Polyäthylen	9	0,33	3,45	0,47
Hochdruck- Polyäthylen	12	0,46	4,63	0,64
Hochdruck- Polyäthylen	6	0,22	2,36	0,32
Hochdruck- Polyäthylen	9	0,33	3,45	0,38
Hochdruck- Polyäthylen	12	0,45	4,77	0,68
Misch- Polyäthylen	6	0,23	2,20	0,24
Misch- Polyäthylen	9	0,35	3,30	0,36
Misch- Polyäthylen	12	0,47	4,40	0,49
Niederdruck- Polyäthylen	6	0,09	0,57	0,09
Niederdruck- Polyäthylen	9	0,14	0,85	0,16
Niederdruck- Polyäthylen	12	0,17	1,14	0,23

Tab. 8a Fortsetzung

Verpackungs- material	Dauer der Lagerung (Monate)	Wasserdampfverlust in % (Mittelwerte aus je 3 Behältern der 8 Lösungen)		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polypropylen</u>	6	0,14	1,14	0,15
Polypropylen	9	0,20	1,60	0,22
Polypropylen	12	0,27	2,26	0,30
<u>Glas</u>	6	0,00	0,00	0,00
Glas	9	0,00	0,00	0,00
Glas	12	0,00	0,00	0,00

Tab. 8b (Schmitzek, G.) (34)

Durchschnittliche wöchentliche Gewichtsabnahme von mit Wasser gefüllten Kunststoffflaschen bei verschiedenen Klimata.

Verpackungs- material	Wand- dicke in mm	Gewichtsabnahme in mg		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polyvinylchlorid</u> Hart-PVC	0,65	16,2	108,2	16,0
<u>Polyäthylen</u> Hochdruck- Polyäthylen	0,69	3,9	51,1	7,6
Niederdruck- Polyäthylen	0,68	1,3	13,3	2,5
<u>Polypropylen</u>	0,68	2,3	37,4	5,7

Tab. 8c (Schmitzek, G.) (34)

Durchschnittliche wöchentliche Gewichtszunahme von mit Silicagel gefüllten Kunststoffflaschen bei verschiedenen Klimata.

Verpackungs- material	Wand- dicke in mm	Gewichtszunahme in mg		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polyvinylchlorid</u> Hart-PVC	0,65	21,1	17,7	165,2
<u>Polyäthylen</u> Hochdruck- Polyäthylen	0,69	5,2	6,8	61,9
Niederdruck- Polyäthylen	0,68	2,1	1,6	15,6
<u>Polypropylen</u>	0,68	3,1	5,5	41,4

Tab.9 (Braun,B. und H.J.Kümmell) (8,9)

Absorption von Extrakten aus Kunststoffen im UV-Bereich.

Polymer	Absorption im UV-Bereich +)
<u>Polyvinylchlorid</u>	
Weich-PVC (A)	++
Weich-PVC (B)	+
Weich-PVC (C)	+
Weich-PVC (G)	+
<u>Polyäthylen</u>	
Polyäthylen- BRAUN	0

+) ++ = starke Absorption

+ = Absorption

0 = keine bzw. minimalste Absorption

Tab. 10 (Bersin, Th. et al.) (6)

Verfärbung von Infusionslösungen in verkaufsfertigen Poly-
äthylenbeuteln und Glasflaschen. Lagerungstemperatur: 18° - 22° C;
- dauer: 2 Jahre.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Dauer der Lagerung (Jahre)	Transparenz (%)
<u>Polyäthylen</u>	Glucose 5 %	0	100
	Glucose 5 %	1	100
	Glucose 5 %	2	100
	Lävulose 5 %	0	100
	Lävulose 5 %	1	99
	Lävulose 5 %	2	100
	Holofusin ^R	0	98
	Holofusin ^R	1	99
<u>Glas</u>	Glucose 5 %	0	97
	Glucose 5 %	1	98
	Glucose 5 %	2	100
	Lävulose 5 %	0	92
	Lävulose 5 %	1	100
	Lävulose 5 %	2	100
	Holofusin ^R	0	98
	Holofusin ^R	1	96

Tab. 11 (Neuwald, F. und K. Lafarenz) (25)
Farbänderung von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen und Glas. Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

+ = Farbänderung

0 = keine Farbveränderung

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polyvinylchlorid</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	+	+	+
	D	0	0	0
	Dextran A	+	+	+
	B	0	0	0
	Ringer- Lactat	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	0	0	0
<u>Polyäthylen</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	+	+	+
	D	0	0	0
	Dextran A	+	+	+
	B	0	+	+
	Ringer- Lactat	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	0	0	0

Tab. 11 Fortsetzung

+ = Farbänderung

0 = keine Farbänderung

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polypropylen</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	+	+	+
	D	0	0	0
	Dextran A	+	+	+
	B	0	+	+
	Ringer- Lactat	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	0	0	0
<u>Glas</u>	Gelatine A	0	0	0
	B	0	0	0
	C	+	+	+
	D	0	0	0
	Dextran A	+	+	+
	B	0	+	+
	Ringer- Lactat	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	0	0	0

Zusammensetzung der Lösungen siehe Anhang zu Tabelle 2d

Tab. 12 (Neuwald, F. und K. Lafarencz) (25)
 Viskosität von Infusionslösungen in Behältern aus Kunststoffen.
 Lagerung: 12 Monate unter Lichtabschluß bei verschiedenem Klima.

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Änderung der Viskosität %		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polyvinylchlorid</u>	Dextran A	0	0	0
	B	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	-5	-5	-5
	Gelatine A	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	B	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	C	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	D	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
<u>Polyäthylen</u>	Dextran A	0	0	0
	B	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	-5	-5	-5
	Gelatine A	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	B	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	C	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	D	-18	-20 bis -50	-20 bis -50

Tab. 12 Fortsetzung

Verpackungs- material	Infusions- lösung	Änderung der Viskosität %		
		Normales Klima	Trockenes Tropenklima	Feuchtes Tropenklima
<u>Polypropylen</u>	Dextran A	0	0	0
	B	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	-5	-5	-5
	Gelatine A	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	B	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	C	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
	D	-18	-20 bis -50	-20 bis -50
<u>Glas</u>	Dextran A	0	0	0
	B	0	0	0
	Polyvinyl- pyrrolidon	-5	-5	-5
	Gelatine A	0	-20 bis -50	-20 bis -50
	B	0	-20 bis -50	-20 bis -50
	C	0	-20 bis -50	-20 bis -50
	D	0	-20 bis -50	-20 bis -50

Zusammensetzung der Lösungen siehe Anhang zu Tabelle 2d

8. Literaturverzeichnis

- 1.) AUTIAN, J.: Plastics-uses and problems
 in pharmacy and medicine.
Am. J. Hosp. Pharm. 18, 329 (1961).
- 2.) AUTIAN, J.: J. Pharm. 52, 105 (1963).
- 3.) AUTIAN, J.: J. Mondial Pharm. 2, 316 (1966).
- 4.) BELMAYER, J.E.: Pharm. Ind. 27, 794 (1965).
- 5.) BERMAN, H.: Plastikmaterial und Glas in der
 Blutkonservierung.
Münch. Med. Wschr. 114, 2209 (1972).
- 6.) BERSIN, Th., Experimentelle Beiträge zur Unter-
 BUCHNER, K., suchung der Eigenschaften von Poly-
 SCHWARZ, H.: aethylen-Behältern für Infusions-
 zwecke.
Arch. Pharm. 291, 599 (1958).
- 7.) BÖHME, H., Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe.
 HARTKE, K.: Wissenschaftliche Verlagsgesell-
 schaft mbH, Stuttgart.
 Govi-Verlag GmbH, Frankfurt (1968).
- 8.) BRAUN, B., Die Verwendung von Kunststoffen
 FENDT, K.-H., als Verpackungsmaterial in der
 KÜMMELL, H.J.: medizinisch-pharmazeutischen
 Praxis.
 Deutsche Apotheker-Zeitung 101,
 1011 (1961).
- 9.) BRAUN, B., Über die Verwendungsmöglichkeit
 KÜMMELL, H.J.: von Kunststoffbehältern zur Auf-
 bewahrung von Blut und Infusions-
 lösungen.
 Deutsche Apotheker-Zeitung 103,
 467 (1963).

- 10.) BÜRGER, K.: Bestimmungen von Mikrogramm-Mengen Zinn in tierischem und pflanzlichem Material nach der Dithiolmethode. Zeitschrift für Lebensmittel-untersuchungen und -forschung 114, 10 (1961).
- 11.) COOPER, J.: Interaction between medicaments and containers. J. Mondial Pharm. 4, 259 (1966).
- 12.) DEUTSCHER FACH-NORMENAUSSCHUSS: DIN-Begriffslexikon. Benth Vertriebs-GmbH, Berlin, Köln, Frankfurt/Main (1961).
- 13.) FLÜCK, H.: Permeabilität und Sorption von Plastikbehältern. Deutsche Apotheker-Zeitung 107, 69 (1967).
- 14.) FRANCK, R.: Kunststoffe und Lebensmittel. ZLR 2, 125 (1974).
- 15.) GJERLØFF, U., HEJGARD, J.J., JØRGENSEN, P., KOCH-LARSON, A., MORTENSEN, H., PEDERSEN, V., DIGMANN POULSEN, E., ULRICH, K., WEISFOGH, O., WIESE, C.F.: Polypropylene containers for infusion solutions. Drug Intelligence 1, 45 (1967).
- 16.) HUGHES, D.A.: L'emploi des matières plastiques dans les conditionnements pharmaceutiques. Rev. Belge Matière. plast. 2, 397 (1968).
- 17.) JAEGER, R.J., RUBIN, R.J.: Contamination of blood stored in plastic packs. Lancet II, 151 (1970).

- 18.) JAEGER, R.J.,
RUBIN, R.J.: Di-2-ethylhexyl phthalate,
a plasticizer contaminant of
platelet concentrates.
Transfusion 13, 107 (1973).
- 19.) JAEGER, R.J.,
RUBIN, R.J.: Migration of a phthalate ester
plasticizer from polyvinyl-
chloride blood into stored human
blood and its localization in
human tissues.
N. Eng. J. Med. 287, 1114 (1972).
- 20.) JAEGER, R.J.,
RUBIN, R.J.: Plasticizers from plastic devices:
Extraction, metabolism, and
accumulation by biological systems.
Science 170, 460 (1970).
- 21.) LANG, H.: Kunststoffverpackungen.
Deutsche Apotheker-Zeitung 113,
1744 (1973).
- 22.) MARTENS, H.L.: Erfahrungen mit Verpackungs-
materialien von Plasmaersatz-
lösungen auf Rettungsfahrzeugen
und in der Notfallpraxis.
Münch. Med. Wschr. 115, 1249 (1973).
- 23.) MUELLER-DIECKMANN,
B.: Plastics bottles for dispensed
medicines.
- 24.) MÜHLEMANN, H.: Eignung und Prüfung von Kunst-
stoffen in der Pharmazie.
Deutsche Apotheker-Zeitung 103,
1437 (1963).
- 25.) NEUWALD, F.,
LAFARENZ, K.: Untersuchungen über die Eignung
von Behälter aus verschiedenen
Kunststoffen als pharmazeutisches
Verpackungsmaterial.
Die Pharmazeutische Industrie (Ver-
packungssonderheft) 31, 883 (1969).

- 26.) N.N.: Allgemeine Bestimmungen über die Prüfung von Kunststoffbehältern für Infusions- und Injektionslösungen der Eidgenössischen Pharmacopoekommission. Pharmazeutica Helvetia V. (1958).
- 27.) N.N.: Blut und Blutersatz in PVC-Behältern ein Risiko? Umweltmedizin 1, 27 (1973).
- 28.) N.N.: Department of health, education, and welfare. Food and Drug Administration (21 CFR part 310). Federal Register 39, 39173 (1974).
- 29.) N.N.: Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittelgesetzes. Bundesgesundheitsblatt 1, 235 (1958).
- 30.) N.N.: Pharmacopoeia of the United States of America, XVII.Ed.Rockville (1965).
- 31.) N.N.: Pharmacopée Française. VII, Ed. Paris (1949).
- 32.) N.N.: Pharmacopée Française. VIII, Ed.Paris (1965).
- 33.) SCHEEL, D.: Untersuchungen über die Eignung von Behältern aus verschiedenen Kunststoffen als pharmazeutisches Verpackungsmaterial. Dissertation Hamburg (1968).
- 34.) SCHMITZEK, G.: Untersuchungen zum Problem der gegenseitigen Beeinflussung von Konservierungsmitteln und Behältern. Dissertation Hamburg (1967).

- 35.) SCHWARTAU, N.W.: Growing clinical role of hospital pharmacist spurs innovations in patient care.
The Nation's Hospitals 2, 29 (1971).
- 36.) SEEMANN, J.,
MARTENS, H.L.,
WÖLCKE, U.: Di-2-äthylhexylphthalat in PVC-verpackten Plasmaersatzlösungen auf Dextranbasis.
Münch.Med.Wschr. 118, 923 (1976).
- 37.) STAUDINGER, H.: Die hochpolymeren organischen Verbindungen.
Springer Verlag Berlin (1932).
- 38.) WILDBRETT, G.: Kunststoffe in der Milchwirtschaft - eine kritische Studie II. Mitteilung: Lebensmitteltechnologisch bedeutsame Eigenschaften von Kunststoffen, Teil 1. Fette-Seifen-Anstrichmittel 69, 457 (1967).
- 39.) VOIGT, R.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie.
UEB-Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1975).

Herrn Prof.Dr.R.Frey danke ich herzlich für die
Überlassung des Themas.

Ferner danke ich Herrn Akadem.Rat Dr.F.Fischer
für die großzügige Unterstützung bei der Durch-
führung und Durchsicht der Arbeit.

LEBENS LAUF

- 22.05.1948 in Völklingen geboren als Sohn des
Buchhalters Johann Schuler und seiner
Ehefrau Scholastika Schuler geb. Weber
- 12.12.1948 Tod meiner Mutter
- 1954 - 1958 Volksschule in Völklingen
- 1958 - 1968 Staatl. Realgymnasium für Jungen in
Völklingen
- 26.06.1968 Reifeprüfung
- 1968 - 1969 Jurastudium an der Ruprecht Karl-
Universität in Heidelberg
- 1969 - 1975 nach einem Semester Physik, Zahnmedizin-
studium an der Johannes Gutenberg-Uni-
versität in Mainz
- 14.03.1975 Namensänderung auf Schuler-Schmidt
- 25.11.1975 Staatsexamen
- 1976 - 1977 Stabsarzt der Bundeswehr
- 30.07.1976 Eheschließung mit Brigitte Knapp
- 01.04.1977 Assistentenstelle in der zahnärztlichen
Praxis meines Onkels Dr. med. dent.
Friedrich Schmidt in Großrosseln

